

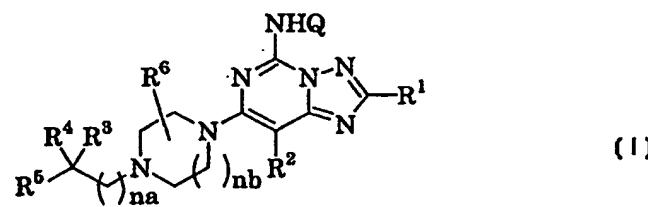


S

(51) 国際特許分類6 C07D 487/04, A61K 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO00/17201
		(43) 国際公開日 2000年3月30日(30.03.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05176		
(22) 国際出願日 1999年9月22日(22.09.99)		
(30) 優先権データ 特願平10/267178 1998年9月22日(22.09.98)	JP	(81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)(JP/JP) 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書
(72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 島田純一(SHIMADA, Junichi)(JP/JP) 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里98-1 Shizuoka, (JP) 因間寛哲(IMMA, Hironori)(JP/JP) 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里355-9 Shizuoka, (JP) 小坂田直人(OSAKADA, Naoto)(JP/JP) 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩206-1 Shizuoka, (JP) 塩崎静男(SHIOZAKI, Shizuo)(JP/JP) 〒417-0852 静岡県富士市原田2162-9 Shizuoka, (JP) 神田知之(KANDA, Tomoyuki)(JP/JP) 〒411-2114 静岡県田方郡庵山町南條859-15 Shizuoka, (JP)		

(54) Title: [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-c]PYRIMIDINE DERIVATIVES

(54)発明の名称 [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体

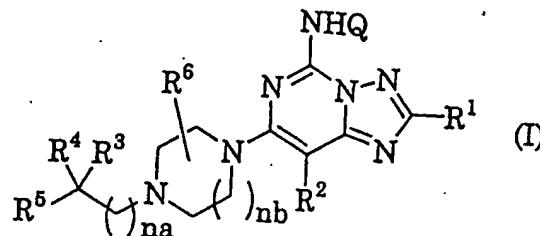


(57) Abstract

[1,2,4]Triazolo[1,5-c]pyrimidine derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof which show adenosine A_{2A} receptor antagonism, wherein R¹ represents heteroaryl, etc.; R² represents hydrogen, etc.; na and nb represent each an integer of 0 to 4; Q represents hydrogen, etc.; R⁶ represents hydrogen, etc.; R³ represents (i) hydroxy, (ii) hydroxy(lower alkyl), (iii) lower alkoxy, or (iv) imidazo[1,2-a]pyridyl, etc.; and R⁴ and R⁵ represent each lower alkyl or aryl, or R⁴ and R⁵ form together with the adjacent carbon atom a saturated carbon ring when R³ is any of (i) to (iii); or R⁴ and R⁵ represent each hydrogen, lower alkyl or aryl, or R⁴ and R⁵ form together with the adjacent carbon atom a saturated carbon ring when R³ is (iv).

(57)要約

本発明は、アデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を示す式(I)



(式中、R¹は芳香族複素環基等を表し、R²は水素原子等を表し、naおよびnbは0~4の整数を表し、Qは水素原子等を表し、R⁶は水素原子等を表し、R³は(i)ヒドロキシ、(ii)ヒドロキシ低級アルキル、(iii)低級アルコキシまたは(iv)イミダゾ[1,2-a]ピリジル等を表し、R⁵が(i)-(iii)であるとき、R⁴およびR⁵は低級アルキル、アリールを表すかR⁴とR⁵が隣接する炭素原子と一緒にになって飽和炭素環を形成し、R³が(iv)であるとき、R⁴およびR⁵は水素原子、低級アルキル、アリールを表すかR⁴とR⁵が隣接する炭素原子と一緒にになって飽和炭素環を形成する)で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロ伐キア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BF ブルガリア・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダッド・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジエール	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NO オランダ	YU ユーゴースラビア
CU キューバ	JP 日本	NZ ニュージーランド	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	PL ポーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DK デンマーク	KR 韓国		

明細書

[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体

技術分野

本発明はアデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を示し、アデノシン A_{2A}受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症、またはうつ病）に対する治療または予防に有用な[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体に関する。

背景技術

アデノシンはA_{2A}受容体を介して神経伝達物質の作用減弱効果〔ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(European Journal of Pharmacology)、168巻、285頁（1989年）〕を示すことが知られている。従って、アデノシン A_{2A}受容体拮抗薬はパーキンソン病治療薬、抗痴呆薬あるいはうつ病治療薬等のアデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する各種疾患の治療薬または予防薬として期待される。また、当該拮抗薬は、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳虚血、注意欠陥多動性障害、睡眠障害、虚血性心疾患、間歇性跛行症、糖尿病の治療効果、症状改善効果を示すものと期待される。

一方、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体は、利尿作用を有する化合物として特開昭 60-13792 号公報に、抗喘息作用を有する化合物として特開昭 60-56983 号公報に、更に気管支拡張作用を有する化合物として、特開昭 59-167592 号公報に開示されている。

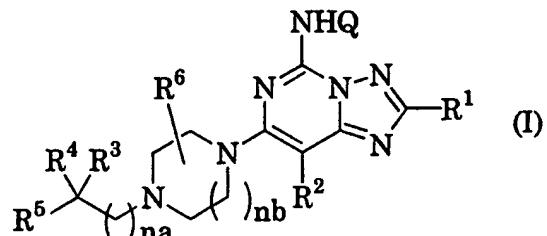
しかし、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体のアデノシン受容体拮抗作用およびその中枢神経系に対する作用は知られていない。

発明の開示

本発明の目的は、アデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有し、アデノシン A_{2A}受

容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、痴呆症、うつ病等）の治療または予防に有効な[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を提供することにある。

本発明は、式 (I)



(式中、R¹は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表わし、R²は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表わし、na および nb は、同一または異なって 0~4 の整数を表わし、Q は水素原子または 3,4-ジメトキシベンジルを表わし、R⁶は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシを表わし、R³ は(i)ヒドロキシ、(ii)ヒドロキシ低級アルキル、(iii)置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは(iv)置換もしくは非置換の、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ-2,1,3-チアジアゾリル、イソオキサゾリルおよび3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニルからなる群から選ばれる基を表わし、R³がヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表わすとき、R⁴ および R⁵ は、同一または異なって置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表わすか、R⁴ と R⁵ が隣接する炭素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の飽和炭素環を形成し、R³ が置換もしくは非置換の、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ-2,1,3-チアジアゾリル、イソオキサゾリルおよび3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニルからなる群から選ばれる基を表

わすとき、R⁴ および R⁵ は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表わすか、R⁴ と R⁵ が隣接する炭素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の飽和炭素環を形成する) で表わされる[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩に関する。

別の観点からは、本発明は、式 (I) で表わされる[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬に関する。

また別の観点からは、本発明は、式 (I) で表わされる[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤あるいはアデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する疾患の治療または予防剤に関する。

また別の観点からは、本発明は、アデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する疾患の治療または予防剤の製造のための式 (I) で表わされる[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用に関する。

さらに別の観点からは、本発明は、式 (I) で表わされる[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することからなるアデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する疾患の治療または予防方法に関する。

式 (I) の各基の定義において、低級アルキル、低級アルコキシおよびヒドロキシ低級アルキルのアルキル部分としては、直鎖または分岐状の炭素数 1~6 の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等があげられる。ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を包含する。アリールはフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等を包含し、芳香族複素環基は、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、トリアジニル、インドリル、キノリル、プリニル、ベン

ゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル等を包含する。飽和炭素環は炭素数3~8のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を包含する。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシおよび置換飽和炭素環の置換基としては、同一または異なって置換数1~3の、例えばヒドロキシ、カルボキシ、飽和炭素環基、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、芳香族複素環基、低級アルキル置換芳香族複素環基、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、低級アルカノイル、アリール置換低級アルカノイル、アロイル、ホルミル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ビニル、スチリル、フェニルエチニル等が包含される。飽和炭素環基は前記飽和炭素環から水素原子を1つ除いた基を表わす。低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキル置換芳香族複素環基、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、低級アルカノイル、アリール置換低級アルカノイルの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義である。アリールおよびアリールオキシ、アラルキルオキシ、アリール置換低級アルカノイル、アロイルのアリール部分は前記アリールと同義であり、芳香族複素環基および低級アルキル置換芳香族複素環基の芳香族複素環基部分は前記芳香族複素環基と同義である。アラルキルオキシのアルキレン部分は前記低級アルキルから水素原子1つを除いた基を表わす。ハロゲンは前記ハロゲンと同義である。

置換アリール、置換芳香族複素環基、置換のイミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ-2,1,3-チアジアゾリル、イソオキサゾリルおよび3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニルからなる群から選ばれる基の置換基としては、同一または異なって置換数1~3の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ置換低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフ

イニル、低級アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、芳香族複素環基、ハロゲノアリールオキシ、ハロゲノアラルキルオキシ、カルボキシ、カルバモイル、ホルミル、低級アルカノイル、アロイル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等を包含する。低級アルキルおよびヒドロキシ置換低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルカノイルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。アリールおよびアリールオキシ、ハロゲノアリールオキシ、アロイルのアリール部分は、前記アリールと同義である。アラルキルおよびアラルキルオキシ、ハロゲノアラルキルオキシのアリール部分は前記アリールと同義であり、アラルキルおよびアラルキルオキシ、ハロゲノアラルキルオキシのアルキレン部分は前記低級アルキルから水素原子1つを除いた基を表わす。ハロゲンおよびハロゲノ低級アルキル、ハロゲノアリールオキシ、ハロゲノアラルキルオキシのハロゲン部分は、前記ハロゲンと同義である。芳香族複素環基は前記と同義である。

以後、式(I)で表される化合物を化合物(I)と称する。他の式番号で表わされる化合物についても同様である。化合物(I)の中でQが3,4-ジメトキシベンジルであるものは優れたアデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を有するだけではなく、化合物(I)の中でQが水素原子であるものの合成中間体としても有用であり、以後化合物(IQ)と称する。式(I)においてQが水素原子である化合物は必要に応じ化合物(IH)と称する。

本発明中の好ましい化合物の例としては、式(I)においてQが水素原子である化合物(IH)があげられる。以下、化合物(IH)における好適な例をあげる。好ましくは、R²が水素原子である化合物があげられ、さらに好ましくは、R²が水素原子であり、かつR¹が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である化合物があげられ、中でも、nbが1である化合物が好適である。また、R¹が

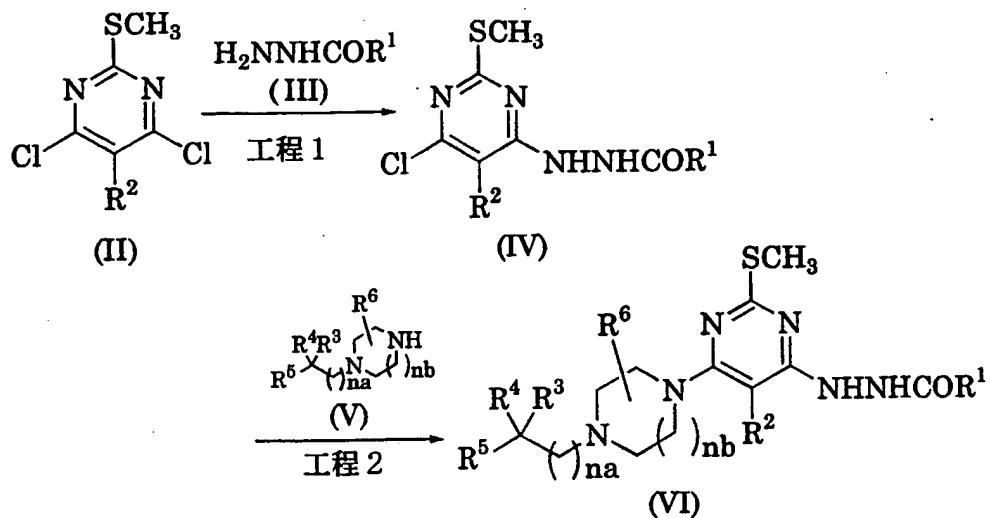
フリルであり、R²が水素原子である化合物、R¹がフリルであり、R²およびR⁶が水素原子であり、na および nb が 1 であり、R³がヒドロキシであり、かつR⁴およびR⁵が置換もしくは非置換の低級アルキル（中でも、メチルが好ましい）である化合物、R¹がフリルであり、R²、R⁴、R⁵およびR⁶が水素原子であり、na が 0 であり、nb が 1 であり、かつR³が置換もしくは非置換の、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ-2,1,3-チアジアゾリル、イソオキサゾリルおよび3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニルからなる群から選ばれる基（中でも、5-メチルイソオキサゾール-3-イルが好ましい）である化合物も好ましい化合物としてあげられる。

化合物（I）の薬理上許容される塩は、薬理上許容される金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩、および酸付加塩等を包含する。化合物（I）の薬理上許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理上許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理上許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩、薬理上許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられ、薬理上許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられる。

次に、化合物（I）の製造法について説明する。

製造法 1

化合物（IH）は化合物（IQ）を経る次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、na および nb はそれぞれ前記と同義である)

工程 1

原料化合物 (II) は市販品 (アルドリッヂ社製) として得られるか、または公知の方法 [ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー (Journal of Chemical Society)、383 頁 (1943 年)] もしくはそれに準じた方法により合成することができる。また、化合物 (III) は市販品 (アルドリッヂ社製等) として得られるか、または公知の方法 [新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 (II)、1221 頁 (1977 年)、丸善] もしくはそれに準じた方法により合成することができる。

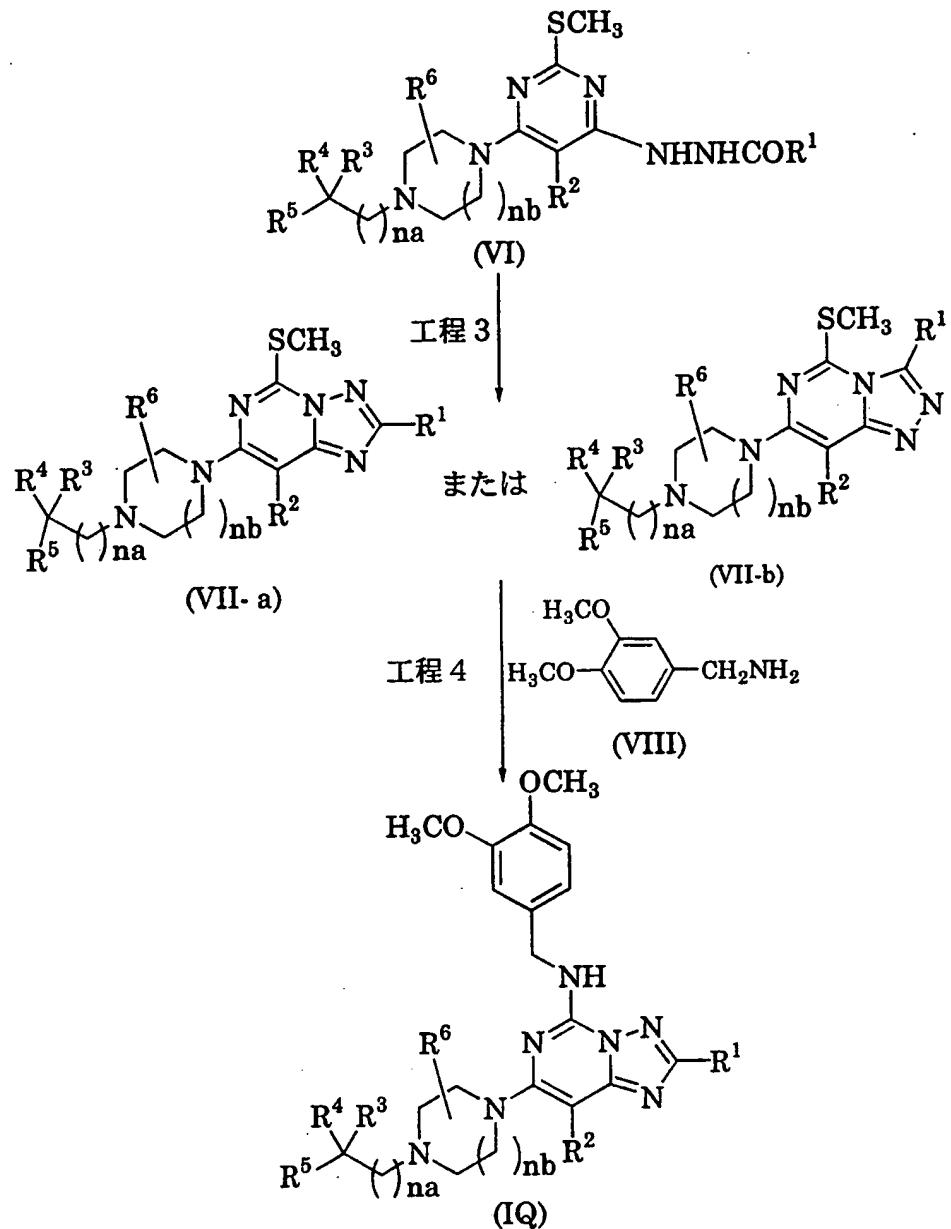
化合物 (II) を反応に不活性な溶媒中、適当な塩基 1~3 当量、好ましくは 2 当量の存在下、1~5 当量、好ましくは 1~2 当量の化合物 (III) と通常、室温 ~200°C で、好ましくは室温で 10 分 ~48 時間反応させることにより化合物 (IV) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン (以後 THF と略す)、ジオキサン、ジエチレングリコール、N,N-ジメチルホルムアミド (以後 DMF と略す)、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド (以後 DMSO と略す)、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン、塩化メチレン、クロロホルム、メタノ-

ル、エタノール、プロパノール、あるいはブタノール等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは THF または DMF が例示される。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン（以後 DBU と略す）、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等を用いることができ、好ましくは DBU が例示される。

工程 2

原料化合物 (V) は市販品として得られるか、または公知の方法〔ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、8巻、338頁（1943年）、特開平 11-106375 号公報等〕もしくはそれに準じた方法により合成することができる。

化合物 (IV) と 1 当量～大過剰量の化合物 (V) とを適当な塩基 0.1～3 当量、好ましくは 1.2 当量の存在下、無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、通常室温～200°C で、好ましくは 100～150°C で 10 分～48 時間反応させることにより化合物 (VI) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチレングリコール、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン、塩化メチレン、クロロホルム等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは DMF または THF が例示される。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等を用いることができ、好ましくは DBU または炭酸カリウムが例示される。



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、na および nb はそれぞれ前記と同義である)

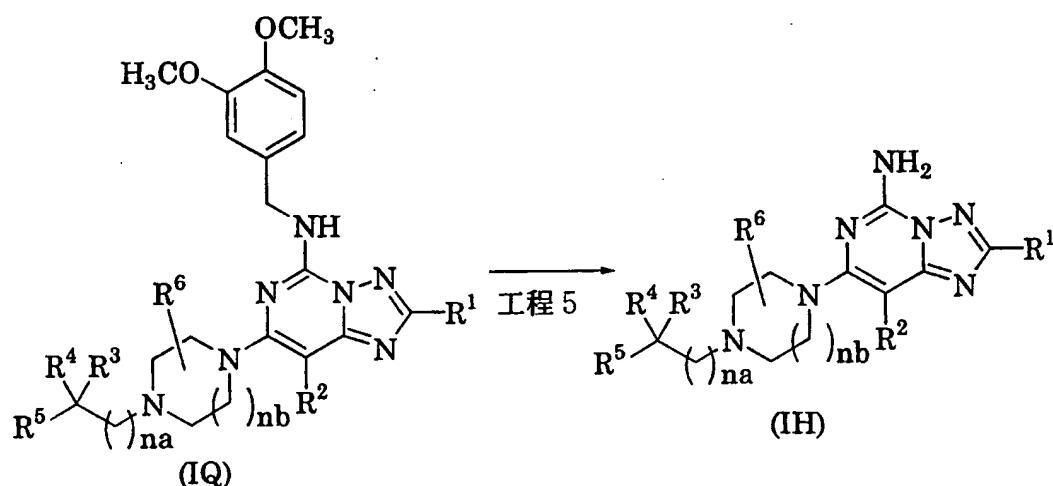
工程 3

化合物 (VI) を無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、2~10 当量のポリリン酸、ポリリン酸エチルエステル、またはポリリン酸トリメチルシリルエステル等の脱水縮合剤で、通常 10~200°C、好ましくは 130~150°C で 1~24 時間、好ましくは 4~7 時間処理することにより化合物 (VII-a) または化合物 (VII-b)

b) を得ることができる。本工程における化合物 (VII-a) の生成反応はディムロース転移反応 (Dimroth rearrangement) として知られる [例えば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、33巻、1231頁 (1990年) 参照]。反応に不活性な溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、フェニルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくはキシレンが例示される。

工程 4

化合物 (VII-a) または化合物 (VII-b) と 1~6 当量、好ましくは 3 当量の 3,4-ジメトキシベンジルアミン (VIII) とを無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、通常 10~200°C、好ましくは 130~150°C で 10 分~24 時間反応させることにより化合物 (IQ) を得ることができる。本工程も工程 3 に記載したディムロース転移反応を伴う。反応に不活性な溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチレングリコール、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、プロパノール、あるいはブタノール等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは DMSO が例示される。



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、na および nb はそれぞれ前記と同義であ

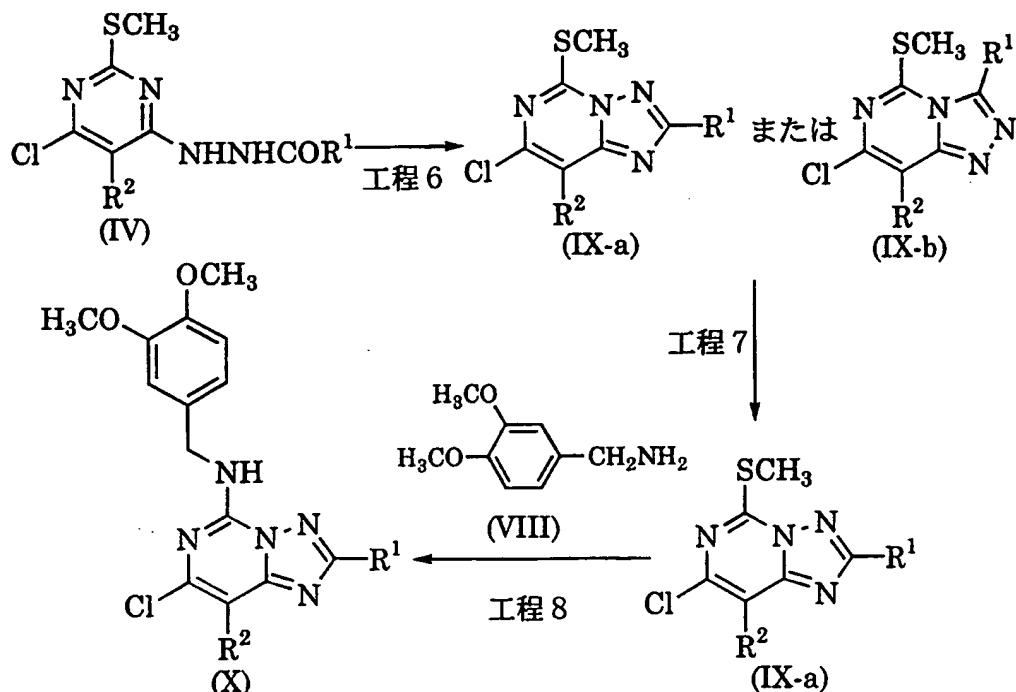
る)

工程 5

化合物 (IQ) を塩酸、酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸性溶媒中、好ましくはトリフルオロ酢酸、またはトリフルオロ酢酸とトリフルオロメタンスルホン酸の混合溶媒中、通常 10～100°C で 10 分～24 時間処理するか、あるいは、塩酸、酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸性溶媒中、好ましくはトリフルオロ酢酸中、1～10 当量、好ましくは 4 当量のアニソール、ジメトキシベンゼン、またはトリメトキシベンゼン、好ましくはアニソール存在下、1～10 当量、好ましくは 5 当量のトリフルオロメタンスルホン酸もしくは硫酸で通常 20～80°C、好ましくは 10～40°C で 10 分～18 時間処理することにより化合物 (IH) を得ることができる。

製造法 2

化合物 (IH) は別法として次の工程によっても製造することができる。



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記と同義である)

工程 6

化合物 (IV) を無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、2 当量～大過剰量のポリリン酸、ポリリン酸エチルエステル、ポリリン酸トリメチルシリルエステル等の脱水縮合剤で、通常 10～200℃、好ましくは 130～160℃で 1～12 時間、好ましくは 3～6 時間処理することにより化合物 (IX-a) または化合物 (IX-b) を得ることができる。本工程も工程 3 に記載したディムロース転移反応を伴う。反応に不活性な溶媒としては、トルエン、キシレン、テトラリン、フェニルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、ヘキサン等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくはキシレンが例示される。

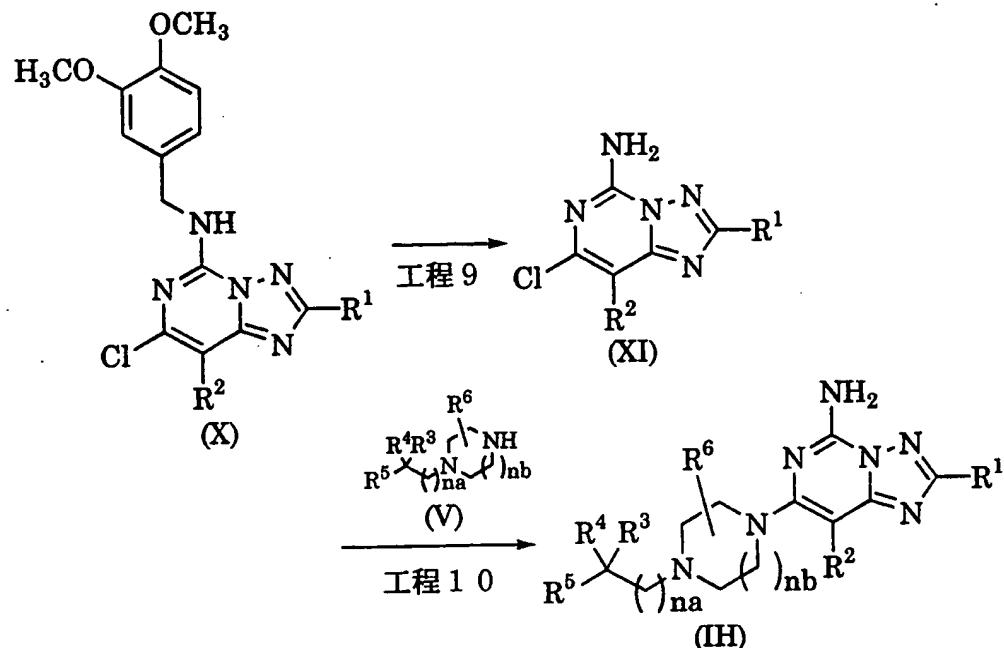
工程 7

化合物 (IX-a) および化合物 (IX-b) の混合物、または化合物 (IX-b) を反応に不活性な溶媒中、0.5～3 当量、好ましくは 1 当量の適当な塩基の存在下、通常 0～100℃、好ましくは 10～40℃で 5 分～10 時間処理することにより、工程 3 に記載したディムロース転移反応を経て化合物 (IX-a) のみを得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチレングリコール、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、プロパノール、あるいはブタノール等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは DMF または THF が例示される。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等を用いることができ、好ましくは DBU が例示される。

工程 8

化合物 (IX-a) と 1～6 当量、好ましくは 3 当量の 3,4-ジメトキシベンジルアミン (VIII) とを無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、通常 0～200℃、好ましくは 40～60℃で 10 分～24 時間反応させることにより化合物 (X) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチレングリコール、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSO、ベンゼン、トルエン、キ

シレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは THF が例示される。



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、na および nb はそれぞれ前記と同義である)

工程 9

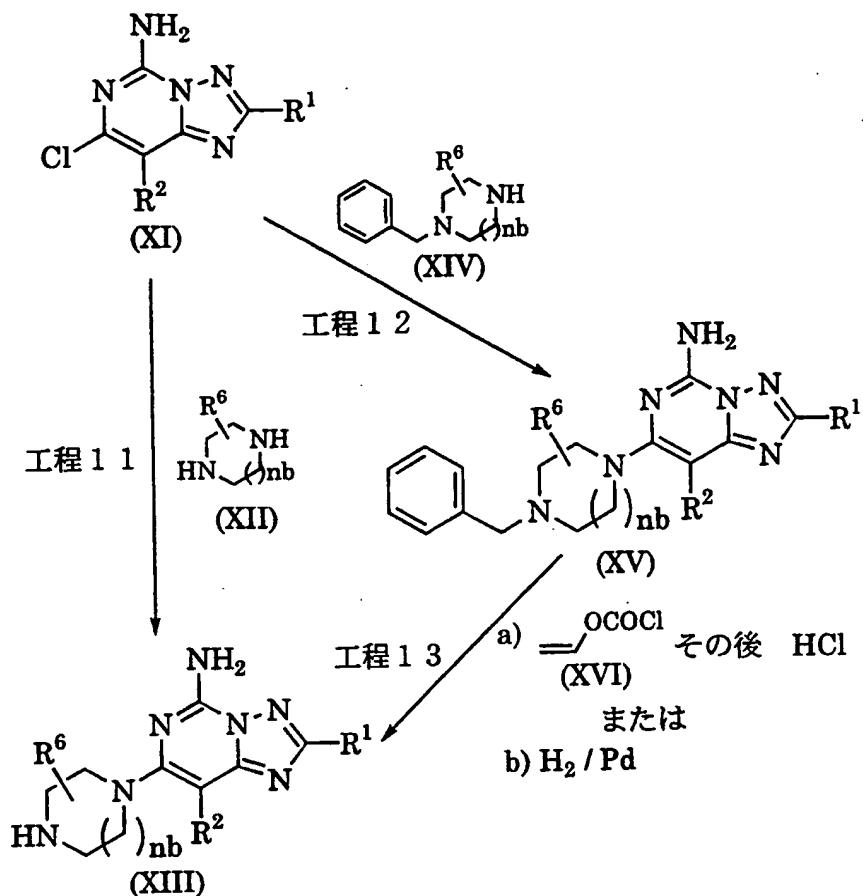
化合物 (X) を塩酸、酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸性溶媒中、好ましくはトリフルオロ酢酸、またはトリフルオロ酢酸とトリフルオロメタンスルホン酸の混合溶媒中、10 分～24 時間処理するか、あるいは、塩酸、酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸性溶媒中、好ましくはトリフルオロ酢酸中、通常 0～100℃、好ましくは 10～40℃で、1 当量～大過剰量、好ましくは 3～5 当量のアニソール、ジメトキシベンゼン、またはトリメトキシベンゼン、好ましくはアニソール存在下、1～10 当量、好ましくは 2.5 当量のトリフルオロメタンスルホン酸で通常-20～100℃、好ましくは 10～40℃で 10 分～18 時間処理することにより化合物 (XI) を得ることができる。

工程 10

化合物(XI)を無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、場合によっては1~5当量、好ましくは1.5当量の適当な塩基の存在下、1~10当量、好ましくは3~5当量の化合物(V)と通常10~200°Cで10分~48時間反応させることにより化合物(IH)を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチレングリコール、エトキシエタノール、DMF、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン(DMI)、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン、塩化メチレン、クロロホルム等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくはDMSOが例示される。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等があげられるが、好ましくは炭酸カリウムもしくは炭酸ナトリウムが例示される。

製造法 3

化合物(IH)は別法として以下に示した工程によっても製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 および nb はそれぞれ前記と同義である)

工程 1.1

工程 1.0 に示した方法とほぼ同様の方法で、化合物 (XI) に化合物 (XII) を作用させると化合物 (XIII) が得られる。

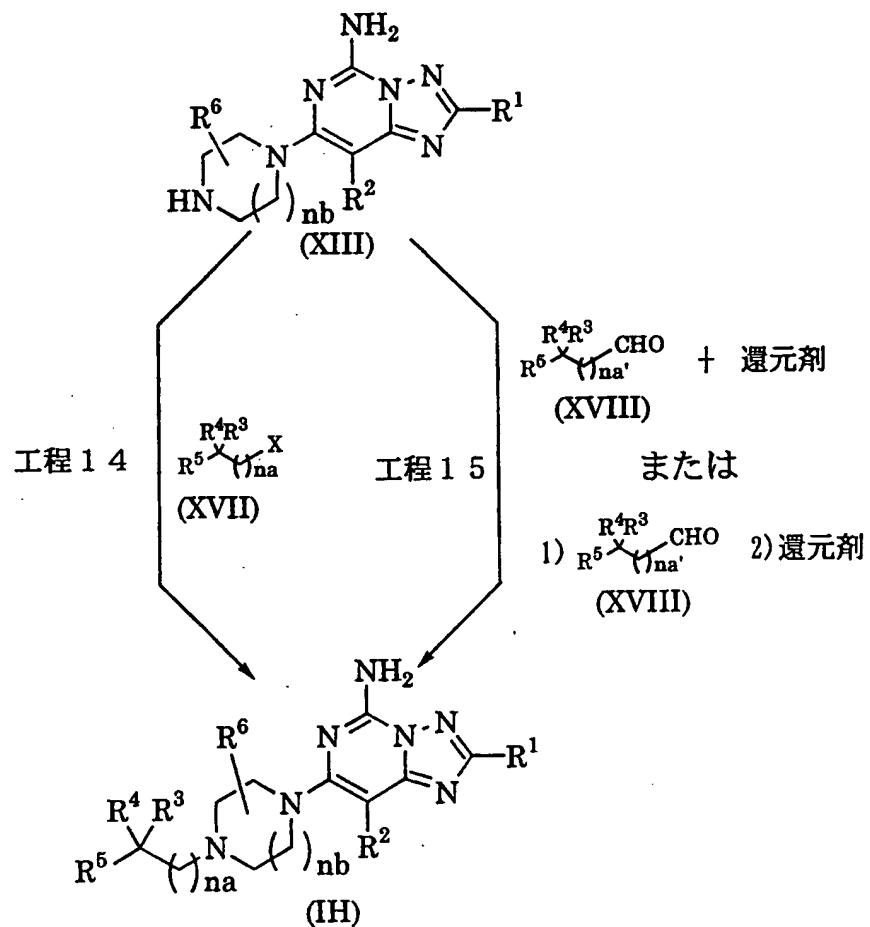
工程 1.2

工程 1.0 に示した方法とほぼ同様の方法で、化合物 (XI) に化合物 (XIV) を作用させると化合物 (XV) が得られる。

工程 1.3

化合物 (XV) を反応に不活性な溶媒中、通常 $0\sim100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $10\sim40^\circ\text{C}$ で 1~5 当量、好ましくは 1.2 当量のクロロ炭酸ビニル (XVI) と 10 分~24 時間反応させた後、1~4 mol/l の塩化水素を含有する反応に不活性な溶媒中、通常 $0\sim100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $10\sim40^\circ\text{C}$ で 10 分~24 時間処理することにより化合物

物 (XIII) を得ることができる。この場合、クロロ炭酸ビニル (XVI) との反応に用いる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、THF、DMF、ジエチルエーテル等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくはクロロホルムが例示される。塩化水素による処理に用いる溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロパノール、酢酸エチル、ジオキサン等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくはメタノールが例示される。また、化合物 (XV) を通常の接触還元条件に付すことによっても化合物 (XIII) を得ることができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 na および nb はそれぞれ前記と同義であり、 na' は 0~2 の整数を表し、 X は前記と同義のハロゲンを表す)

工程 14

原料化合物 (XVII) は公知の方法 [ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエ

ティ・パーキントラヌスアクションズ I (J. Chem. Soc., Perkin Trans. I)、9巻、994頁(1976年)】もしくはそれに準じた方法により合成することができる。

化合物(XIII)を反応に不活性な溶媒中、場合によっては1~3当量の適当な塩基の存在下、1当量~大過剰量、好ましくは1~2当量の化合物(XVII)と通常0~150°C、好ましくは10~70°Cで、10分~48時間反応させることにより化合物(IH)を得ることができる。反応に不活性な溶媒としてはピリジン、DMF、ジメチルアセトアミド、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ヘキサン、アセトニトリル等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくはピリジンまたはDMFが例示される。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができ、好ましくはトリエチルアミンが例示される。

工程 15

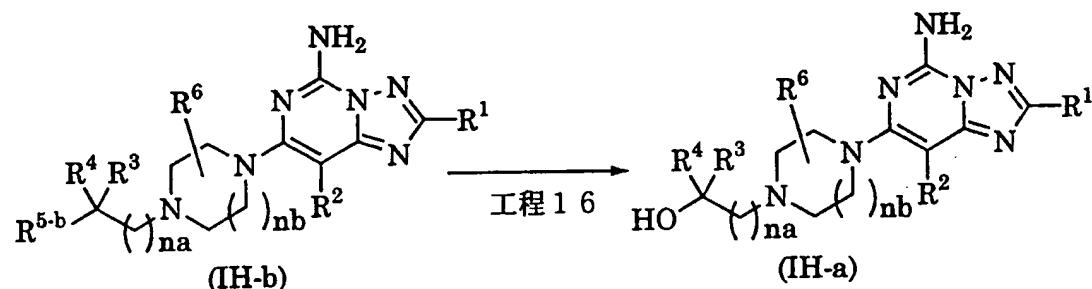
原料化合物(XVIII)は公知の方法(特開昭61-109791号公報)もしくはそれに準じた方法により合成することができる。

化合物(XIII)を無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、1当量~大過剰量、好ましくは1~10当量の化合物(XVIII)と、1当量~大過剰量、好ましくは1~3当量の適当な還元剤の存在下、通常-78~100°C、好ましくは0~50°Cで10分~24時間反応させることにより化合物(IH)を得ることができる。または化合物(XIII)を無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、1当量~大過剰量、好ましくは1~10当量の化合物(XVIII)と通常-78~100°C、好ましくは0~50°Cで10分~24時間反応させた後に、1当量~大過剰量、好ましくは1~3当量の適当な還元剤の存在下、通常-78~100°C、好ましくは0~50°Cで10分~24時間処理することにより化合物(IH)を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエ

タン、ベンゼン、トルエン、キシレン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ヘキサン、メタノール、エタノール、水等、好ましくはジクロロエタン、ジクロロメタン、エタノールがあげられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。適当な還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、または水素化シアノホウ素ナトリウム等があげられ、好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムがあげられる。このとき、場合によっては、触媒量～大過剰量、好ましくは0.5～5当量の適当な酸を添加することもできる。適当な酸としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、塩酸等があげられ、好ましくは酢酸があげられる。

製造法 4

化合物 (I) の中で Q が水素原子かつ R⁵ がヒドロキシである化合物 (IH-a) は、次の工程により、化合物 (I) の中で Q が水素原子かつ R⁵ が置換もしくは非置換の低級アルコキシである化合物 (IH-b) から製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 na および nb はそれぞれ前記と同義であり、 R^{5-b} は前記と同義の置換もしくは非置換の低級アルコキシである)

工程 16

化合物 (IH-b) を無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、1 当量～大過剰量、好ましくは大過剰量の適当な硫黄化合物で、触媒量～大過剰量、好ましくは 5 ～15 当量の適当なルイス酸存在下、通常 -78～100°C で 10 分～72 時間処理することにより化合物 (IH-a) を得ることができる。反応に不活性な溶媒として

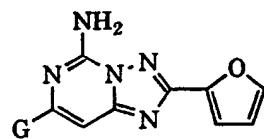
は、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸エチル、ヘキサン、アセトニトリル等があげられ、好ましくはジクロロエタンがあげられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。適当な硫黄化合物としては、エタンチオール、ジメチルスルフィド、ベンゼンチオール等があげられる。また、適当なルイス酸としては、三フッ素ホウ素ジエチルエーテル錯体、三塩化アルミニウム、四塩化チタン、四塩化スズ等があげられ、好ましくは三フッ素ホウ素ジエチルエーテル錯体があげられる。またこの工程は、硫黄化合物非存在下、ルイス酸を作用させることによっても行うことができる。硫黄化合物非存在下で用いられるルイス酸としては、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、ヨウ化トリメチルシラン、臭化ジメチルホウ素等があげられ、好ましくは三臭化ホウ素があげられる。用いられる溶媒、反応温度、反応時間は先に例示したものに準じてよい。

上記の各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合は、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合は、化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁させ、酸または塩基を加えて塩を形成させ単離、精製すればよい。また、化合物(I)およびその薬理上許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

本発明によって得られる化合物(I)の具体例を第1表に示す。

第1表 (1)



化合物番号	G
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

第1表 (2)

化合物番号	G
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

第1表 (3)

化合物番号	G
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

次に化合物 (I) の薬理作用について試験例で説明する。

試験例 1 アデノシン受容体結合作用 (アデノシン A_{2A} 受容体結合試験)

Brunns らの方法 [モレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology) 、29巻、331頁 (1986年)] に準じて行った。

ラット線条体を、氷冷した 50 mmol/L Tris (ヒドロキシメチル) アミノメタン・塩酸塩 (以後 Tris HCl と略す。) 緩衝液 (pH 7.7) 中で、ポリトロンホモジナイザー (Kinematica 社製) を用いて懸濁した。懸濁液を遠心分離し (50,000xg, 10 分間) 、得られた沈殿物に再び同量の 50 mmol/L Tris HCl 緩衝液を加えて再懸濁し、同様の遠心分離を行った。得られた最終沈殿物に、5 mg (湿重量) / mL の組織濃度になるように 50 mmol/L Tris HCl 緩衝液 [10 mmol/L 塩化マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ 0.02 ユニット / mg 組織 (Sigma 社製) を含む] を加え懸濁した。

上記の精製した細胞懸濁液、1 mL にトリチウムで標識した CGS 21680 (³H-2-[p-(2-カルボキシエチル)フェネチルアミノ]-5'-(N-エチルカルボキサミド)アデノシン: 40 キューリー / mmol; ニュー・イングランド・ニュークリア (New England Nuclear) 社製 [ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピュウティックス (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics) 、251巻、888頁 (1989年)])、50 μL (最終濃度 4.0 nmol/L) および試験化合物 50 μL を加えた。混合液を 25°C で 120 分間静置後、ガラス纖維濾紙 (GF/C; Whatman 社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した 5 μL の 50 mmol/L Tris HCl 緩衝液で 3 回洗浄した。ガラス纖維濾紙をバイアルびんに移し、シンチレーター (EX-H; 和光純薬工業社製) を加え、放射能量を液体シンチレーションカウンター (Packard 社製) で測定した。

試験化合物の A_{2A}受容体結合 (³H-CGS 21680 結合) に対する阻害率の算出は次式により行った。

阻害率 (%) = { 1 - (薬物存在下での結合量 - 非特異的結合量) / (全結合量 - 非特異的結合量) } × 100

(注) 全結合量とは、試験化合物非存在下での ³H-CGS 21680 結合放射能量で

ある。非特異的結合量とは、100 mmol/L シクロペンチルアデノシン (CPA; Sigma 社製) 存在下での ^3H -CGS 21680 結合放射能量である。薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での ^3H -CGS 21680 結合放射能量である。

結果を第 2 表に示す。

第 2 表

化合物番号	ラット $\text{A}_{2\text{A}}$ 受容体結合阻害率 (%)	
	10^{-6} mol/L	10^{-7} mol/L
1	81	42
2	84	-
3	93	-
7	81	-
8	84	-
9	89	-
10	87	-
11	88	-
15	92	-
16	88	-
17	90	-
18	96	-
19	95	-
21	90	65
22	84	-
23	75	-
24	96	-
25	95	-
26	94	-
27	96	-

第 2 表より、化合物 (I) は強力なアデノシン $\text{A}_{2\text{A}}$ 受容体拮抗作用を示し、化合物 (I) を有効成分とする薬剤はアデノシン $\text{A}_{2\text{A}}$ 受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えばパーキンソン病、老人性痴呆症またはうつ病）に有効であることが示唆された。

試験例 2 CGS 21680 誘発カタレプシー（強硬症）に対する作用

パーキンソン病は黒質一線条体ドパミン神経の変性・細胞死に基づく運動機能障害である。CGS 21680 (アデノシン A_{2A}受容体作働薬) を脳室内に投与すると、アデノシン A_{2A}受容体を介して直接線条体の中型棘状神経 (medium sized spiny neuron) におけるギャバ (GABA) 作働性抑制性シナプス伝達を抑制する。[ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス (Journal of Neuroscience)、16巻、605頁 (1996年)]。このことから、アデノシン A_{2A}受容体作働薬は線条体から淡蒼球外節への GABA 作働性神経の出力に促進的に機能し、その結果、CGS 21680 投与でカタレプシーが惹起されるものと考えられている。

5週齢の雄性 ddY マウス (体重 22~25 g、日本 SLC) を1群 10 匹用いて実験を行った。CGS 21680 (RBI 社製) を生理食塩液 (大塚製薬社製) に溶解し、10 μ g/20 μ L をマウス脳室内に注入した。試験化合物は 0.5% メチルセルロース (以後、MC と略す) 含有蒸留水 (大塚製薬社製) で懸濁して用いた。CGS 21680 を脳室内に注入する 30 分前に、試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない溶液 (0.5% MC 含有蒸留水: 対照) をそれぞれ経口投与した (マウス体重 10 gあたり 0.1 mL)。試験化合物投与 1 時間後に 1 匹ずつ高さ 4.5 cm、幅 1.0 cm の垂直に立てたアクリル製の台にマウスの両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシー症状を測定した。試験化合物は全て 10 mg/kg 経口投与した。第 3 表にカタレプシースコアの判定基準を示す。

第3表

スコア	カタレプシーの持続時間
0	前肢を懸けた場合、後肢を懸けた場合共に、台に懸けたままその姿勢の持続時間が 5 秒未満。
1	(1) 前肢を台に懸けたままその姿勢を 5 秒以上、10 秒未満保ち、後肢は持続時間が 5 秒未満。または (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢を 5 秒未満保ち、後肢は持続時間が 5 秒以上、10 秒未満。
2	前肢を台に懸けたままその姿勢を 10 秒以上保ち、後肢は持続時間が 5 秒未満。
3	(1) 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が 5 秒以上、10 秒未満。または (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が 5 秒未満かつ後肢の持続時間が 10 秒以上。
4	(1) 前肢を台に懸けたままその姿勢を 10 秒以上保ち、後肢は持続時間が 5 秒以上、10 秒未満。または (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢を 5 秒以上、10 秒未満保ち、後肢は持続時間が 10 秒以上。
5	前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が 10 秒以上。

効果の判定は 1 群 10 匹のカタレプシースコアを合計し行った（満点 50 点）。合計スコアが 40 点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー緩解反応動物数は 10 例中のカタレプシースコアが 4 点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの減少度を百分率として示した。

結果を第 4 表に示す。

第4表

化合物番号	使用動物数	スコア合計	緩解反応動物数	緩解率(%)
0.5% MC (対照)	10	50	0	0
1	10	0	10	100
5	10	5	10	90
6	10	8	10	84
7	10	8	9	84
10	10	11	9	78
13	10	10	8	80
14	10	9	9	82
19	10	5	9	90
20	10	5	9	90
21	10	0	10	100
22	10	1	10	98
24	10	2	10	96
27	10	4	9	92

試験例 3 ハロペリドール誘発カタレプシーに対する作用

パーキンソン病は黒質-線条体系ドパミン神経の変性・細胞死に基づく疾患である。ハロペリドール（ドパミン D₂拮抗薬）を投与すると、シナプス後 D₂受容体遮断によりカタレプシーが誘発される。このハロペリドール誘発カタレプシーは薬物投与によってパーキンソン病を再現する古典的なモデルとして知られている。[ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、182巻、327頁(1990年)および米国特許 3,991,207 号公報]。

5 週齢の雄性 ddY マウス（体重 22~24 g、日本 SLC）を 1 群 10 匹用いて実験を行った。ハロペリドール (Janssen 社製) を 0.5% MC に懸濁し、1.0 mg/kg をマウス腹腔内に投与した。試験化合物は 0.5% MC 含有注射用蒸留水（大塚製薬社製）で懸濁液とした (10 mg/kg)。また、対照薬としては L-ドーパ 100

mg/kg およびベンセラジド 25 mg/kg を 0.5% MC 含有注射用蒸留水（大塚製薬社製）で溶液として用いた。ハロペリドール腹腔内投与 1 時間後に試験化合物を含む懸濁液または対照薬を含む溶液をそれぞれ経口投与（マウス体重 10 g あたり 0.1 mL）し、試験化合物または対照薬投与 1 時間後に 1 匹ずつ高さ 4.5 cm、幅 1.0 cm の台にマウス両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシーを測定した。カタレプシースコアの判定基準は前記の第 3 表による。

効果の判定は 1 群 10 匹のカタレプシースコアを合計し行った（満点 50 点）。合計スコアが 40 点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー緩解反応動物数は 10 例中のカタレプシースコアが 4 点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの減少度を百分率として示した。

結果を第 5 表に示す。

第 5 表

化合物番号	使用動物数	スコア合計	緩解反応動物数	緩解率 (%)
0.5% MC (対照)	10	50	0	0
1	10	0	10	100
21	10	0	10	100

試験例 4 レセルピン誘発カタレプシーに対する作用

レセルピンのような抗精神病薬の投与で誘発されるカタレプシーは、有用なパーキンソニズムの症候モデルとされている [ジャーナル・オブ・ニューラル・トランスマッショーン (Journal of Neural Transmission)、8 卷、39-71 頁 (1994 年)]。

5 週齢の雄性 ddY マウス (体重 22~25 g、日本 SLC) を 1 群 10 匹用いて実験を行った。予備飼育期間中は、室温 23±1°C、湿度 55±5% の動物室内で飼育し餌、水は自由に摂取させた。レセルピン (5 mg/kg : アポプロン注 : 第一製薬

は蒸留水で希釈)を皮下投与して 18 時間後よりカタレプシー惹起作用を観察し、カタレプシースコアが 5 (試験例 2 第 3 表判定基準) を示すマウスを選別して実験に供した。試験化合物は 0.5% MC を含有した注射用蒸留水 (大塚製薬社製) で懸濁液として用い、試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない溶液 [0.5% MC を含有した注射用蒸留水 (大塚製薬社製) ; 対照] をそれぞれ経口投与 (マウス体重 10 g あたり 0.1 mL) し、試験化合物投与 1 時間後に 1 匹ずつ高さ 4.5 cm、幅 1.0 cm の台にマウス両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシーを測定した。

効果の判定は 1 群 10 匹のカタレプシースコアを合計し行った (満点 50 点)。合計スコアが 40 点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー緩解反応動物数は 10 例中のカタレプシースコアが 4 点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの減少度を百分率として示した。

結果を第 6 表に示す。

第 6 表

化合物番号	使用動物数	スコア合計	緩解反応動物数	緩解率 (%)
0.5% MC (対照)	10	50	0	0
1	10	14	8	72
5	10	12	10	76
6	10	11	9	78
7	10	23	7	54
14	10	12	8	76
19	10	19	7	62
21	10	17	7	66
22	10	13	10	74
24	10	14	9	72

試験例 5 パーキンソン病モデル[1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラハイドロピリジン (MPTP) 処置コモンマーモセット]における作用

パーキンソン病は黒質一線条体系ドパミン神経の変性・細胞死に基づく疾患である。靈長類においてはドパミン神経毒である 1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラハイドロピリジン (以後、MPTP と略す) を処置すると選択的な黒質一線条体系ドパミン神経の変性・脱落が起こり、無動・筋固縮等を示す。この MPTP 処置靈長類はパーキンソン病のモデルとして知られている [Proceedings of the National Academy of Science USA) 、80巻、4546 頁 (1983 年)]。コモンマーモセットは真猿類に属し他の真猿類と同様に MPTP によりパーキンソン症状を示すことが知られている [Neuroscience Letter) 、57巻、37 頁 (1985 年)]。

2~3 歳齢の雌雄コモンマーモセット (体重 300~375 g、日本クレア) を 1 群 4 匹用いて実験を行った。MPTP (RBI 社製) を注射用生理食塩水 (大塚製薬社製) に溶解し、2.0 mg/kg を 1 日 1 回、5 日間コモンマーモセット皮下に投与した。投与後 6 週間以上経過し、慢性的なパーキンソン症状を示すに至った動物を試験に用いた。試験化合物は 0.3 % Tween80、10 % しょ糖の水溶液で懸濁液として用いた。被験動物は試験化合物投与の 1 時間前に観察用ケージ (自発運動量測定装置付き) に入れ環境に慣れさせておいた。試験化合物投与前に投与前の運動不全を得点付け、試験化合物投与後の運動不全得点と比較した。パーキンソン症状は 30 分毎 8 時間、1 方向性透視窓から観察し運動不全を得点付けた。自発運動量はコンピュータ制御された自動測定装置にて 30 分毎に 12 時間まで測定した。パーキンソン症状は下記に示す観察項目についてそれぞれの判断基準に基づき判定し合計した点数をその個体の得点とした。

以下の第 7 表に観察項目とスコアの関係を示す。

第7表

観察項目	スコア	0	1	2	3	4
注意		正常	減少	睡眠傾向		
観察行動			あり	減少	なし	
瞬き行動			正常	異常		
体勢		正常	体幹、尾、手足 の異常（各1点）			全て異常
平衡性		正常	不対称	静止不能	落下	
反応性		正常	減少	緩慢	無し	
発声		正常	減少	無し		
合計	0-17点					

効果の判定は1群4匹のパーキンソン症状得点の平均を試験化合物投与前後で比較し行った〔有意差検定：ウィルコクソンの順位和検定（Wilcoxon Rank Sum test）〕。

結果を第8表に示す。

第8表

化合物番号	投与前の得点平均	投与後最大改善時の得点平均
1	12.75 ± 0.25	4.75 ± 0.48 (p<0.0256)

化合物1の他、化合物7、化合物21、化合物22および化合物24も、コモンマーモセット MPTP 処置パーキンソン病モデルにおいて有効であることが示された。

以上、試験例2～5により、試験化合物(I)の抗パーキンソン病作用が示された。

試験例 6 強制水泳法（不動時間の測定）

試験動物としては、ddY 雄性マウス（体重 21～26g、日本 SLC）を1群10

匹で使用した。予備飼育期間中は、室温 $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の動物室で飼育し餌、水は自由に摂取させた。使用動物からは、あらかじめ自発性、筋緊張性、視認性等で異常反応を示す個体は除外した。試験化合物の投与に際しては、0.3% Tween80 水溶液に懸濁して、試験開始 1 時間前に経口投与した。陰性対照群には、0.3% Tween80 水溶液のみを 10mL/kg 経口投与した。不動時間の測定は Porsolt の方法 [Arch. int Pharmacodyn., 229 卷, 327-336 頁(1977 年)] に準じて行った。すなわち、透明アクリル製の円筒形水槽（直径 10cm、高さ 25cm）に、水温 $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ の水を深さ 9cm に張ってマウスを 6 分間泳がせた。水槽中の入水直後のマウスは、水槽から逃れようと泳ぎ回るが 1~2 分間経過するとその動きは徐々に減少する。不動時間の測定は 2 分間放置して、その後の 4 分間（240 秒）における逃避行動を示さなかった時間（不動時間：行動的絶望）を秒単位で計測した。日内リズムの影響を少なくするため、1 群 10 匹をそれぞれ午前、午後の 5 匹ずつに分けて実験を行った。尚、不動時間測定には 2 匹を同時に観察し、観察者には溶媒単独投与、試験化合物の投与量の区別はブラインドで行った。結果の統計解析は、溶媒単独投与対照群と各試験化合物投与群の多重比較検定を Steel-test 法を用いて行った。

結果を第 9 表に示す。

第 9 表

試験化合物	不動時間 (秒)
0.5% MC (陰性対照)	180.3 ± 15.3
2 1	$7.6 \pm 3.2 (p < 0.01)$

また、化合物 1 は 10mg/kg 経口投与で、不動時間の有意な短縮作用を示した。

試験例 6 により、試験化合物 (I) の抗うつ病作用が示された。

化合物 (I) またはその薬理上許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、そ

これら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)またはその薬理上許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。またこれら医薬製剤は、活性成分を薬理上許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば口腔内、気道内、直腸内、皮下、筋肉内および静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、噴霧剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤、軟膏、テープ剤等がある。

経口投与に適当な、例えば乳剤およびシロップ剤のような液体調製物は、水、蔗糖、ソルビット、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。また、カプセル剤、錠剤、散剤および顆粒剤等は、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニット等の賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。この際、常法に従い適当な助剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。腸内投与のための製剤は、例えばカカオ脂、水素化脂肪または水素化カルボン酸等の担体を用いて調製され、座剤として提供される。また、噴霧剤は、活性化合物そのものないし活性化合物と受容者の口腔および

気道粘膜を刺激せず、かつ活性化合物を微細な粒子として分散させ吸収を容易ならしめる担体等を用いて調製する。該担体としては、具体的には、乳糖、グリセリン等が例示される。活性化合物および用いる担体の性質により、エアロソル、ドライパウダー等の製剤が可能である。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した希釈剤、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される 1 種またはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物 (I) またはその薬理上許容される塩の有効量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常 1 日当たり、1~50 mg/kg を 3~4 回に分けて投与するのが好ましい。しかしながら、これら投与量に関しては前述の種々の条件により変動する。

発明を実施するための最良の形態

以下に、参考例、実施例および製剤例を示す。参考例および実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR)において、シグナルの多重度の表記には通常用いられるものを用いるが、br とは見かけ上巾広いシグナルであることを表わす。

参考例 1

N-(4-クロロ-2-メチルチオピリミジン-6-イル)-N'-(2-フロイル)ヒドラジン(化合物 A)

2-フロイックヒドラジド 65 g (515 mmol) および DBU 70 mL (510 mmol) を DMF 150 mL に溶解し、これに 4,6-ジクロロ-2-メチルチオピリミジンの DMF 溶液[50.0 g(256 mmol)/100 mL]を室温でゆっくり滴下した(内温を 45℃以下に制御)。反応溶液を室温で約 2 時間攪拌した後、氷水中にあけ、2 mol/L 塩酸水溶液で pH を 6~7 に調整して、生成する固体を濾取した。得られた固体を有機溶媒(クロロホルム/メタノール = 10/1)に溶解し、水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をクロロホルムでトリチュレーション(2 回)して、化合物 A 56.9 g を白色綿状結晶として得た(収率 78%)。

濾液を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/4)で精製し、さらに化合物 A を 10% 程度回収した。

¹H NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆) : 10.49 (brs, 1H), 9.78 (brs, 1H), 7.95 (dd, *J*=0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J*=0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J*=1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.30 (brs, 1H), 2.50 (brs, 3H)

Mass (m/z) : 284, 286 (M⁺)

IR (KBr) : 3750, 1654, 1560, 1478 cm⁻¹

融点 : 185°C

参考例 2

7-クロロ-3-(2-フリル)-5-メチルチオ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-*c*]ピリミジン(化合物 B)

アルゴン雰囲気下、五酸化ニリン 225 g(1.58 mol)をキシレン 320 mL に懸濁させ、これにヘキサメチルジシロキサン 340 mL (256 g, 1.58 mol)を加え 90°C で約 1 時間半加熱した。内容物がほぼ溶解した後、化合物 A 90 g(316 mmol)を加えさらに 160°C で 2 時間加熱した。反応終了後、反応溶液を冷却した後冰水を加え、冷却下(内温 5°C 以下)でアンモニア水を加えてアルカリ性にしてから混合物をクロロホルムで抽出した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、化合物 B 66.1 g を白色固体として得た(収率 78%)。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.75 (dd, *J*=0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.97 (dd, *J*=0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J*=1.7, 3.3 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H)

Mass (m/z) : 266, 268 (M⁺)

IR (KBr) : 3040, 1592, 1512, 1464, 1301, 1081, 1009, 902, 897, 755 cm⁻¹

融点 : 122-124 °C

参考例 3

7-クロロ-2-(2-フリル)-5-メチルチオ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン(化合物 C)

化合物 B 2.7g(10mmol)を THF 8.5mL に溶解し、氷冷下 DBU 1.5mL (10mmol)を加え、室温で約 1 時間攪拌した。この間に反応溶液からは結晶が析出した。反応終了後、析出した固体を THF で洗浄し、化合物 C 2.1g を白色固体として得た(収率 81%)。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.65 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 2.78(s, 3H)

Mass (m/z) : 266, 268 (M⁺)

IR (KBr) : 3745, 1596, 1508, 1452 cm⁻¹

融点 : 230°C

参考例 4

7-クロロ-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(化合物 D)

化合物 B 50.0g (188 mmol)を THF 600 mL に溶解し、これに DBU 42.0 mL (280 mmol)を加え、室温で約 30 分間攪拌した。この間に反応溶液からは結晶が析出した。これに 3,4-ジメトキシベンジルアミン 94 g(563 mmol)を加え、60°Cで約 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、残渣をクロロホルムで希釈してから水洗し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣を、酢酸エチルでトリチュレーションし、化合物 D 53.2 g を白色固体として得た(収率 74%)。トリチュレーション時の溶液部分を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=7/3)で精製し、さらに 10%程度化合物 D を回収した。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.60 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.94-6.98 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (brt, 1H), 6.58 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)

Mass (m/z) : 385, 387 (M⁺)

IR (KBr) : 2359, 1630, 1616, 1585, 1515 cm⁻¹

融点 : 193°C

参考例 5

5-アミノ-7-クロロ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン(化合物 E)

化合物 D 50.0 g(130 mmol)をトリフルオロ酢酸 260 mL に溶解し、これにトリフルオロメタンスルホン酸 50 g(333 mmol)、アニソール 42 mL(390 mmol)を加え、室温で約 2 時間攪拌した。反応終了後、トリフルオロ酢酸を減圧留去し、残渣を氷水中に注ぎ 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性に調整した。析出した固体をヘキサンで洗浄した後、クロロホルムでリスラリーして、化合物 E 25.6 g を白色固体として得た(収率 83%)。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.64 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.30 (brs, 2H)

Mass (m/z) : 235, 237 (M⁺)

IR (KBr) : 3104, 3070, 1666, 1592, 1552, 933 cm⁻¹

融点 : >270°C

参考例 6

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-ピペラジニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン(化合物 F)

化合物 E 10.5 g(44.6 mmol)およびピペラジン 19.2 g(223 mmol)を DMSO 180 mL に溶解し、150°C で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、クロロホルムを用いて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(23%アンモニア水/メタノール/クロロホルム = 1/10/90)で精製した後、酢酸エチルで再結晶して、化合物 F 9.91 g を白色粉末として得た(収率 78%)。

¹H NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆) : 7.86 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (brs, 2H), 7.06 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.49 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.40 (brs, 2H), 2.83 (t, J = 5.0 Hz, 4H)

Mass (m/z) : 285 (M⁺)

IR (KBr) : 1656, 1650, 1614, 1555, 1514, 1234 cm⁻¹

融点 : 170-172°C

実施例 1

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジンル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 1)

化合物 E 500 mg(2.12 mmol)を DMSO 7 mL に溶解し、DBU 0.95 mL (6.36 mmol)、1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン 1.50 g(9.50 mmol)を加え、140°Cで約 2 時間攪拌した。反応終了後、反応物に水、クロロホルムを加えて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%メタノール-クロロホルム)で精製した後、ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で再結晶して、化合物 1 250 mg を白色粉末として得た(収率 33%)。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.71 (brs, 2H), 3.55 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.96 (brs, 1H), 2.73 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.39 (s, 2H), 1.21 (s, 6H)

Mass (m/z) : 357 (M⁺)

IR (KBr) : 3853, 1678, 1608, 1558, 1471, 1331 cm⁻¹

融点 : 235-236°C

元素分析 : C₁₇H₂₃N₇O₂ として

計算値 (%) : C = 57.13, H = 6.49, N = 27.43

実測値 (%) : C = 57.28, H = 6.58, N = 27.48

実施例 1 の方法に準じ、対応するピペラジン誘導体を用いて以下実施例 2～実施例 14 を行い、化合物 2～化合物 14 を得た。

実施例 2

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルブチル)ピペラジンル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 2)

収率 : 54%(トルエン-ヘキサンで再結晶；うす茶色針状晶)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.59 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.63 (brs, 2H), 3.55 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.73 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.44 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.43-1.58 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.92 (t, J = 7.59 Hz, 3H)

Mass (m/z) : 371 (M⁺)

IR (KBr) : 3319, 3176, 2970, 2833, 1655, 1614, 1606, 1557, 1513, 1444, 1333, 1236 cm⁻¹

融点 : 212°C

元素分析 : C₁₈H₂₅N₇O₂ 0.4 トルエンとして

計算値 (%) : C = 61.19, H = 6.96, N = 24.01

実測値 (%) : C = 61.36, H = 7.06, N = 23.93

実施例 3

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルプロビル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 3)

収率 : 34%(エタノール-トルエンで再結晶; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.57 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.59 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.56 (brs, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.42 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.90 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.32-2.52 (m, 4H), 1.50 (s, 3H)

Mass (m/z) : 419 (M⁺)

IR (KBr) : 3333, 3176, 2361, 1664, 1647, 1603, 1560, 1442, 1417, 1334, 1225, 1007, 770 cm⁻¹

融点 : 267-268°C

元素分析 : C₂₂H₂₅N₇O₂ として

計算値 (%) : C = 62.99, H = 6.01, N = 23.37

実測値 (%) : C = 63.04, H = 6.25, N = 23.58

実施例 4

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(2-エチル-2-ヒドロキシブチル)ピペラジニ

ル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 4)

収率 : 71%(トルエン-ヘキサンで再結晶 ; うす茶色針状晶)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.68 (brs, 2H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.91 (brs, 1H), 2.71 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.48 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 6H)

Mass (m/z) : 385 (M⁺)

IR (KBr) : 3410, 3107, 2966, 2951, 2361, 1655, 1616, 1605, 1558, 1446, 1236 cm⁻¹

融点 : 212-213°C

元素分析 : C₁₉H₂₇N₇O₂ として

計算値 (%) : C = 59.20, H = 7.06, N = 25.44

実測値 (%) : C = 59.52, H = 7.20, N = 25.61

実施例 5

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(1-ヒドロキシシクロプロピルメチル)ピペラジニ

ル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 5)

収率 : 48%(エタノール-酢酸エチルで再結晶 ; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.59 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.70 (brs, 2H), 3.59 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.70 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.55 (s, 2H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 0.43 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

Mass (m/z) : 355 (M⁺)

IR (KBr) : 3139, 2833, 2632, 1666, 1614, 1556, 1514, 1443, 1416, 1331, 1243, 1209, 1124, 1016, 771 cm⁻¹

融点 : 215-217°C

元素分析 : $C_{17}H_{21}N_7O_2 \cdot 0.6H_2O$ として

計算値 (%) : C = 55.76, H = 6.11, N = 26.77

実測値 (%) : C = 55.86, H = 6.13, N = 26.54

実施例 6

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 6)

収率 : 70%(酢酸エチルで再結晶 ; 白色粉末)

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.78 (brs, 2H), 3.52 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.36 (s, 2H), 1.20 (s, 6H)

Mass (m/z) : 371 (M^+)

IR (KBr) : 3417, 3167, 2958, 2833, 2360, 1666, 1608, 1560, 1512, 1470, 1444, 1416, 1381, 1333, 1242, 1132, 1076, 1012 cm^{-1}

融点 : 200-201°C

元素分析 : $C_{18}H_{25}N_7O_2 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値 (%) : C = 57.92, H = 6.80, N = 26.27

実測値 (%) : C = 57.86, H = 6.92, N = 26.24

実施例 7

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 7)

収率 : 59%(トルエン-ヘキサンで再結晶 ; うす茶色粉末)

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.87 (brs, 2H), 3.54 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.68 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 1.67 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.25 (s, 6H)

Mass (m/z) : 371 (M^+)

IR (KBr) : 3389, 3107, 2966, 2937, 2837, 1670, 1660, 1639, 1622, 1597, 1549,

1439, 1225 cm^{-1}

融点 : 194-195°C

元素分析 : $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$ として

計算値 (%) : C = 58.21, H = 6.78, N = 26.40

実測値 (%) : C = 58.26, H = 7.00, N = 26.49

実施例 8

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルペンチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 8)

収率 : 69%(酢酸エチル-トルエン-ヘキサンで再結晶; 茶色粒状晶)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.63 (brs, 2H), 3.56 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.60-2.71 (m, 6H), 1.51-1.71 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 0.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)

Mass (m/z) : 385 (M^+)

IR (KBr) : 3417, 3139, 2972, 1660, 1606, 1564, 1516, 1479, 1443, 1416, 1338, 1223, 1122, 1020, 770 cm^{-1}

融点 : 196-197°C

元素分析 : $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ として

計算値 (%) : C = 59.20, H = 7.06, N = 25.44

実測値 (%) : C = 59.29, H = 7.06, N = 25.05

実施例 9

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(3-ヒドロキシ-3-フェニルブチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 9)

収率 : 36%(酢酸エチル-2-プロパノールで再結晶; 白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 0.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.63 (brs, 2H), 3.51-3.60 (m,

4H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.17-2.46 (m, 4H), 2.02-2.17 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 1H), 1.52(s, 3H)

Mass (m/z) : 451 (M⁺)

IR (KBr) : 3444, 3167, 2972, 2833, 2362, 1652, 1616, 1564, 1513, 1421, 1238, 779 cm⁻¹

融点 : 123-124°C

元素分析 : C₂₃H₂₇N₇O₂ 1.0H₂O として

計算値 (%) : C = 61.18, H = 6.47, N = 21.71

実測値 (%) : C = 61.20, H = 6.39, N = 21.77

実施例 10

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(3-エチル-3-ヒドロキシペンチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 10)

収率 : 42%(エタノール-酢酸エチルで再結晶; うす黄色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.65 (brs, 2H), 3.55 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.59-2.65 (m, 6H), 1.40-1.69 (m, 6H), 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 6H)

Mass (m/z) : 399 (M⁺)

IR (KBr) : 3278, 2968, 2833, 2808, 2361, 1659, 1651, 1605, 1441, 1417, 1336, 1236, 1201 cm⁻¹

融点 : 183°C

元素分析 : C₂₀H₂₉N₇O₂ として

計算値 (%) : C = 60.13, H = 7.32, N = 24.54

実測値 (%) : C = 60.17, H = 7.49, N = 24.63

実施例 11

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(3-メトキシ-3-メチルブチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 11)

収率 : 53%(酢酸エチルで再結晶; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.77 (brs, 2H), 3.56 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.54 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.72 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H)

Mass (m/z) : 385 (M⁺)

IR (KBr) : 2972, 2808, 2364, 1668, 1606, 1562, 1513, 1442, 1417, 1377, 1335, 1225, 1126, 1080, 1005, 773 cm⁻¹

融点 : 194-195 °C

元素分析 : C₁₉H₂₇N₇O₂ として

計算値 (%) : C = 59.20, H = 7.06, N = 25.43

実測値 (%) : C = 59.02, H = 7.06, N = 25.10

実施例 12

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 12)

収率 : 48%(トルエン-ヘキサンで再結晶; 白色針状晶)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.59 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.62 (brs, 2H), 3.58 (brt, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.71 (brt, 4H), 2.36 (s, 1H), 1.09 (s, 6H)

Mass (m/z) : 357 (M⁺)

IR (KBr) : 3444, 3167, 2972, 2833, 2362, 1663, 1616, 1560, 1514, 1444, 1230, 978, 771 cm⁻¹

融点 : 213-215°C

元素分析 : C₁₇H₂₃N₇O₂ 0.4H₂O 0.3トルエンとして

計算値 (%) : C = 58.48, H = 6.73, N = 25.00

実測値 (%) : C = 58.31, H = 6.65, N = 25.05

実施例 13

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)ピペラジニル)

ル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 13)

収率: 68%(酢酸エチルで再結晶; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.78 (brs, 2H), 3.57 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.45 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.58-1.74 (m, 4H), 1.22 (s, 6H)

Mass (m/z): 385 (M⁺)

IR (KBr): 3417, 3153, 2958, 2819, 2364, 1647, 1610, 1560, 1514, 1444, 1417, 1381, 1335, 1236, 1126, 984, 770 cm⁻¹

融点: 178°C

元素分析: C₁₉H₂₇N₇O₂ 0.5H₂O として

計算値 (%): C = 57.13, H = 6.49, N = 27.43

実測値 (%): C = 57.28, H = 6.58, N = 27.48

実施例 14

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 14)

収率: 49%(酢酸エチルで再結晶; 白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.90 (brs, 2H), 3.55 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.51 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.26-1.56 (m, 6H), 1.22 (s, 6H)

Mass (m/z): 399 (M⁺)

IR (KBr): 3417, 3389, 3278, 3167, 2958, 2847, 2359, 1662, 1614, 1564, 1513, 1444, 1417, 1378, 1336, 1234, 773 cm⁻¹

融点: 148°C

元素分析: C₂₀H₂₉N₇O₂ 1.2H₂O として

計算値 (%): C = 57.04, H = 7.51, N = 23.28

実測値 (%) : C = 57.07, H = 7.55, N = 23.21

実施例 15

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 15)

化合物 F 500 mg(1.75 mmol)およびイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチルクロリド 582 mg(3.51 mmol)を DMF 7.5 mL に溶解し、氷浴中で 0°C に冷却後、トリエチルアミン 1.6 mL を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応物に水を加え、さらに 1.0 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶液を塩基性に調整した。続いてクロロホルムを加えて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール-クロロホルム)で精製した後、エタノールで再結晶して、化合物 15 374 mg を白色粉末として得た(收率 51%)。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 8.07 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 6.1, 7.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.65 (brs, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.59 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 5.0 Hz, 4H)

Mass (m/z) : 415 (M⁺)

IR (KBr) : 1666, 1651, 1606, 1446, 1216, 742 cm⁻¹

融点 : 220-221°C

元素分析 : C₂₁H₂₁N₉O として

計算値 (%) : C = 60.71, H = 5.09, N = 30.34

実測値 (%) : C = 60.70, H = 5.15, N = 30.25

実施例 15 の方法に準じて実施例 16~実施例 18 を実施し、化合物 16~化合物 18 を得た。

実施例 16

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチル)ピペラジ

ニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 16)

収率 : 53%(エタノールで再結晶；白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 9.06 (s, 1H), 8.04 (dd, J =1.6, 4.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.65 (brs, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.62 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 5.0 Hz, 4H)

Mass (m/z) : 416 (M⁺)

IR (KBr) : 1666, 1606, 1234, 1213, 773 cm⁻¹

融点 : 242-244°C

元素分析 : C₂₀H₂₀N₁₀O 1.1 H₂O として

計算値 (%) : C = 55.06, H = 5.13, N = 32.11

実測値 (%) : C = 55.22, H = 5.13, N = 31.91

実施例 17

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イルメチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 17)

収率 : 16%(エタノールで再結晶；淡茶色粉末)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-*d*₆) : 8.92 (dd, J = 2.0, 6.6 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 2.2, 4.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (brs, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 0.7, 2.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 7.0 Hz, 4H)

Mass (m/z) : 416 (M⁺)

IR (KBr) : 1647, 1608, 1562, 1512, 1437, 1232, 773 cm⁻¹

融点 : 244-246°C

元素分析 : C₂₀H₂₀N₁₀O 1.2 H₂O として

計算値 (%) : C = 54.84, H = 5.15, N = 31.97

実測値 (%) : C = 54.72, H = 4.87, N = 31.94

実施例 18

5-アミノ-7-(4-(ベンズイミダゾール-2-イルメチル)ピペラジニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 18)

収率: 31%(エタノールで再結晶; 淡茶色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.63 (brs, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.60 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 5.0 Hz, 4H)

Mass (m/z): 415 (M⁺)

IR (KBr): 1658, 1606, 1564, 1444, 1224, 999, 748 cm⁻¹

融点: 284-286°C

元素分析: C₂₁H₂₁N₉O として

計算値 (%): C = 60.71, H = 5.09, N = 30.34

実測値 (%): C = 60.52, H = 5.34, N = 30.07

実施例 19

5-アミノ-7-(4-(ベンゾチアゾール-2-イルメチル)ピペラジニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 19)

実施例 15 の方法に準じ、クロリドの代わりに対応するプロミドを用いて、化合物 19 を得た。

収率: 19%(エタノールで再結晶; 淡茶色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.60 (brs, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.63 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.75 (t, J = 5.0 Hz, 4H)

Mass (m/z): 432 (M⁺)

IR (KBr): 1652, 1612, 1560, 1440, 1236, 1203 cm⁻¹

融点: 218-219°C

元素分析: C₂₁H₂₀N₈OS として

計算値 (%) : C = 58.32, H = 4.66, N = 25.91

実測値 (%) : C = 58.10, H = 4.99, N = 26.15

実施例 20

5-アミノ-7-(4-(ベンゾ-2,1,3-チアジアゾール-5-イルメチル)ピペラジニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 20)

実施例 15 の方法に準じ、クロリドの代わりに対応するメタンスルホン酸エステルを用いて、化合物 20 を得た。

収率 : 70%(エタノールで再結晶；白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.64 (brs, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.58 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 5.0 Hz, 4H)

Mass (m/z) : 433 (M⁺)

IR (KBr) : 1660, 1606, 1444, 1222, 758 cm⁻¹

融点 : 210-211°C

元素分析 : C₂₀H₁₉N₉OS として

計算値 (%) : C = 55.41, H = 4.42, N = 29.08

実測値 (%) : C = 55.38, H = 4.47, N = 28.99

実施例 21

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 21)

化合物 F 1.50 g(5.26 mmol)および 5-メチルイソオキサゾール-3-カルボキシアルデヒド 934 mg(8.42 mmol)をジクロロメタン 15 mL に溶解し、冰浴中で 0°C に冷却後、酢酸 1.5 mL、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1.78 g(8.42 mmol; 1.6 eq.)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応物に水を加え、さらに 1.0 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶液を塩基性に調整した。続いてクロロホルムを加えて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。

た後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール-クロロホルム)で精製した後、エタノールで再結晶して、化合物 21 222 mg を白色粉末として得た(収率 11%)。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.60 (brs, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.56 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H)

Mass (m/z) : 380 (M⁺)

IR (KBr) : 1654, 1614, 1564, 1209 cm⁻¹

融点 : 222-224°C

元素分析 : C₁₈H₂₀N₈O₂ として

計算値 (%) : C = 56.83, H = 5.30, N = 29.46

実測値 (%) : C = 56.80, H = 5.45, N = 29.12

実施例 22

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(3-メチル-4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 22)

実施例 15 の方法に準じて、化合物 22 を得た。

収率 : 40%(エタノールで再結晶；白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.70 (brs, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.89 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.13 (dt, J = 3.3, 10.6 Hz, 1H), 2.89-2.82 (m, 3H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.41 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H)

Mass (m/z) : 394 (M⁺)

IR (KBr) : 1652, 1648, 1606, 1238 cm⁻¹

融点 : 183-185°C

元素分析 : C₁₉H₂₂N₈O₂ 2.0 HCl 2.1 H₂O として

計算値 (%) : C = 45.17, H = 5.63, N = 22.18

実測値 (%) : C = 45.17, H = 5.47, N = 22.07

実施例 15 の方法に準じ、クロリドの代わりに対応するメタンスルホン酸エステルを用いて実施例 23～実施例 25 を実施し、化合物 23～化合物 25 を得た。

実施例 23

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(1-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)エチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 23)

収率 : 31%(エタノールで再結晶；淡茶色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.73 (brs, 2H), 3.80 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H)

Mass (m/z) : 394 (M⁺)

IR (KBr) : 1666, 1604, 1444, 1227, 767 cm⁻¹

融点 : 106-108°C

実施例 24

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(3-メチルイソオキサゾール-4-イルメチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 24)

収率 : 56%(エタノールで再結晶；白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 8.23 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.62 (brs, 2H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.51 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H)

Mass (m/z) : 380 (M⁺)

IR (KBr) : 1666, 1648, 1604, 1446, 1333, 1207, 999 cm⁻¹

融点 : 233-234°C

元素分析 : C₁₈H₂₀N₈O₂ 0.2 H₂O として

計算値 (%) : C = 56.30, H = 5.35, N = 29.18

実測値 (%) : C = 56.08, H = 5.37, N = 29.41

実施例 25

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イルメチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン（化合物 25）

収率：82%（エタノールで再結晶；白色粉末）

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.97-7.93 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.66 (brs, 2H), 3.56 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.54 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.47 (s, 3H)

Mass (m/z) : 456 (M⁺)

IR (KBr) : 1653, 1604, 1560, 1444, 1234 cm⁻¹

融点：244-246°C

元素分析 : C₂₄H₂₄N₈O₂ として

計算値 (%) : C = 63.15, H = 5.30, N = 24.55

実測値 (%) : C = 63.26, H = 5.46, N = 24.74

実施例 21 と同様にして対応するアルデヒドを用いて以下実施例 26 および実施例 27 を実施し、化合物 26 および化合物 27 を得た。

実施例 26

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン（化合物 26）

収率：15%（エタノールで再結晶；白色粉末）

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 8.04 (brs, 1H), 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.62 (brs, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.53 (t, J = 5.0 Hz, 4H)

Mass (m/z) : 446 (M⁺)

IR (KBr) : 1606, 1230, 773, 505, 487 cm⁻¹

融点：287-288°C

元素分析 : $C_{22}H_{22}N_8O_3$ として

計算値 (%) : C = 59.19, H = 4.97, N = 25.10

実測値 (%) : C = 59.23, H = 5.06, N = 24.71

実施例 27

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-

6-イルメチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 27)

収率 : 50%(エタノールで再結晶 ; 淡茶色粉末)

1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 10.67 (brs, 1H), 7.87 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.61 (brs, 2H), 7.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 3H), 6.67 (dd, J = 0.7, 2.6 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.51 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.42 (t, J = 7.0 Hz, 4H)

Mass (m/z) : 446 (M $^+$)

IR (KBr) : 1677, 1645, 1606, 1564, 1197, 773 cm^{-1}

融点 : 284-285°C

元素分析 : $C_{22}H_{22}N_8O_3$ として

計算値 (%) : C = 59.19, H = 4.97, N = 25.10

実測値 (%) : C = 59.01, H = 5.28, N = 25.11

実施例 28

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-(1-メトキシシクロプロピルメチル)ピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 28)

実施例 1 と同様にして対応するピペラジン誘導体を用いて、化合物 28 を得た。

収率 : 59%(エタノール-酢酸エチルで再結晶 ; 白色粉末)

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.83 (brs, 2H), 3.58 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.55 (s, 2H), 0.83 (dd, J = 5.0, 6.6 Hz, 2H), 0.48 (dd, J = 5.0, 6.6 Hz, 2H)

Mass (m/z) : 370 (M⁺¹)

IR (KBr) : 3458, 3115, 2835, 1655, 1608, 1556, 1514, 1470, 1443, 1417, 1331, 1230, 1205, 1117, 1063, 1012, 984, 906, 885, 771 cm⁻¹

融点 : 201-202°C

元素分析 : C₁₈H₂₃N₇O₂ 0.3H₂O として

計算値 (%) : C = 57.68, H = 6.34, N = 26.16

実測値 (%) : C = 55.61, H = 6.24, N = 26.09

製剤例 1. 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作製する。

化合物 1	10 mg
乳 糖	30 mg
馬鈴薯澱粉	15 mg
ポリビニルアルコール	1.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

製剤例 2. カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を作製する。

化合物 2	10 mg
乳 糖	100 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.5 mg

これらを混合し、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 3. 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を作製する。

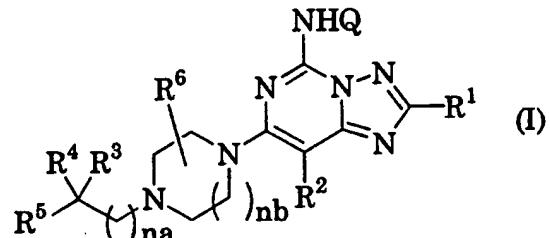
化合物 15	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
注射用蒸留水	1.72 ml

産業上の利用可能性

本発明により、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有し、アデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症、またはうつ病）に対する治療または予防に有用な新規トリアゾロピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩が提供される。

請求の範囲

1. 式 (I)



(式中、R¹は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表わし、R²は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表わし、na および nb は、同一または異なって 0~4 の整数を表わし、Q は水素原子または 3,4-ジメトキシベンジルを表わし、R⁶は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシを表わし、R³ は(i)ヒドロキシ、(ii)ヒドロキシ低級アルキル、(iii)置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは(iv)置換もしくは非置換の、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ-2,1,3-チアジアゾリル、イソオキサゾリルおよび3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニルからなる群から選ばれる基を表わし、R³がヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表わすとき、R⁴ および R⁵ は、同一または異なって置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表わすか、R⁴ と R⁵ が隣接する炭素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の飽和炭素環を形成し、R³ が置換もしくは非置換の、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ-2,1,3-チアジアゾリル、イソオキサゾリルおよび3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニルからなる群から選ばれる基を表わすとき、R⁴ および R⁵ は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置

換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表わすか、R⁴ と R⁵ が隣接する炭素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の飽和炭素環を形成する) で表わされる[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

2. R³がヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表わす請求の範囲 1 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

3. R³が置換もしくは非置換の、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ-2,1,3-チアジアゾリル、イソオキサゾリルおよび3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニルからなる群から選ばれる基を表わす請求の範囲 1 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

4. Q が水素原子である請求の範囲 1 ~ 3 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

5. R²が水素原子である請求の範囲 4 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

6. R¹が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲 5 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

7. R¹がフリルである請求の範囲 5 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

8. R⁶が水素原子を表わし、na および nb が 1 であり、R³がヒドロキシを表わし、R⁴ および R⁵ が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲 7 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

9. R⁴ および R⁵がメチルである請求の範囲 8 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

10. R^6 が水素原子を表わし、 na が 0 かつ nb が 1 であり、 R^3 が置換もししくは非置換の、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ-2,1,3-チアジアゾリル、イソオキサゾリルおよび 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニルからなる群から選ばれる基を表わし、 R^4 および R^5 が水素原子である請求の範囲 7 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

11. R^3 が 5-メチルイソオキサゾール-3-イルである請求の範囲 10 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

12. 請求の範囲 1 ~ 11 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を含有する医薬。

13. 請求の範囲 1 ~ 11 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を含有するアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤。

14. 請求の範囲 1 ~ 11 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を含有するアデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する疾患の治療または予防剤。

15. アデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する疾患の治療または予防剤の製造のための請求の範囲 1 ~ 11 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

16. 請求の範囲 1 ~ 11 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することからなるアデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する疾患の治療または予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05176

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ C07D487/04, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ C07D487/04, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO, 98/42711, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 1 October, 1998 (01. 10. 98) & AU, 9864221, A1	1-15
A	US, 5270311, A (Imperial Chemical Industries), 14 December, 1993 (14. 12. 93) & US, 5356894, A & CN, 1056879, A	1-15

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 October, 1999 (12. 10. 99)Date of mailing of the international search report
19 October, 1999 (19. 10. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05176

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
It pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/05176

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. C07D 487/04, A61K 31/505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. C07D 487/04, A61K 31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X, P	WO, 98/42711, A1 (協和発酵工業株式会社) 1. 10 月. 1998 (01. 10. 98) & AU, 9864221, A1	1-15
A	US, 5270311, A (Imperial Chemical Industries) 1 4. 12月. 1993 (14. 12. 93) & US, 5356 894, A & CN, 1056879, A	1-15

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
もの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日
以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する
文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって
て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理
論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに
よって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 12. 10. 99	国際調査報告の発送日 19.10.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 吉住 和之 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 1.6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
治療による人体の処置方法である。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。